

**Klinische
Beobachtungen bei 187 Fällen mit
histaminrefraktärer Achlorhydrie**

Aus dem Krankengut der Medizinischen Poliklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg in den Jahren
1960 bis 1967

von

Paul Nögel

aus

Forchheim/Oberfr.

1969 № 3 10

Aus der Medizinischen Poliklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Professor Dr. med. C. Korth

Klinische Beobachtungen bei 187 Fällen mit histaminrefraktärer Achlorhydrie

Aus dem Krankengut der Medizinischen Poliklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg in den Jahren
1960 bis 1967

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt

von

Paul Nögel

aus

Forchheim/Oberfr.

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen - Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. A. Kröncke

Referent: Prof. Dr. C. Korth

Tag der mündlichen Prüfung: 17. 7. 1969

Dank an dieser Stelle Herrn Priv.-Doz. Dr. A. Köhler
für die freundliche Überlassung des Themas und die
wertvollen Hinweise und Anregungen.
Besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. C. Korth für
die Übernahme des Referates.



INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
A. MATERIAL UND METHODIK	3
B. ALLGEMEINER TEIL	4
1. Zum Begriff Achylia gastrica	4
2. Histamin als Säurestimulans	4
3. Einteilung der histaminrefraktären Achlorhydrie	5
4. Symptomatik der Achlorhydrie	7
C. EIGENE UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE	9
1. Altersverteilung und Geschlechterdisposition	9
2. Beschwerden bei histaminrefraktärer Achlorhydrie	11
3. Begleitkrankheiten und klinisches Erscheinungsbild	12
4. Hypochrome Anämien bei histaminrefraktärer Achlorhydrie	15
5. Röntgenuntersuchungen bei der Achlorhydrie	16
6. Magen- und Duodenalulcus und histaminrefraktäre Achlorhydrie	17
7. Patientenschicksal der Achlorhydriker	20
D. BEWERTUNG DER UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE	25
1. Die Altersabhängigkeit der Sekretionsleistung	25
2. Die Bedeutung des Beschwerdebildes	26
3. Begleitkrankheiten und ihre Beziehung zur Achlorhydrie	26
4. Der Wert der Röntgenbefunde	28
5. Ulcusgenese und Achlorhydrie	28
6. Häufigkeit des Magenkarzinoms bei Achlorhydrikern	30
E. ZUSAMMENFASSUNG	32
F. LITERATURVERZEICHNIS	34

A. MATERIAL UND METHODIK

In der vorwiegend kardiologisch orientierten medizinischen Poliklinik der Universität Erlangen wurden in den Jahren 1960 bis einschließlich 1967 bei den durchgeführten Magenausheberungen 187 Fälle von histaminrefraktärer Achlorhydrie diagnostiziert. Bei 110 Patienten wurde die histaminrefraktäre Achlorhydrie während eines stationären Aufenthaltes festgestellt. 77 Patienten befanden sich in ambulanter Behandlung.

Die Aufgabe dieser Arbeit bestand darin, klinisches Erscheinungsbild, hämatologische und röntgenologische Untersuchungen auszuwerten und die bevorzugte Entstehung maligner Magentumoren bei diesen Patienten nachzuweisen.

Während der Abschnitt C dieser Arbeit die eigenen Untersuchungsergebnisse wiedergibt, wurde im allgemeinen Teil (Abschnitt B) versucht, eine kurze Zusammenfassung des historischen Begriffs der Achylia gastrica, der Einteilung bei der Achlorhydrie, geeigneter Histamindosen für eine maximale Säuresekretion und der in der Literatur beschriebenen Symptomatik der Achlorhydrie zu geben.

B. ALLGEMEINER TEIL

1. Zum Begriff Achylia gastrica

Der Begriff Achylia gastrica wurde von EINHORN im Jahre 1892 eingeführt. Die Achylia gastrica (Magensaftmangel oder Magensaftlosigkeit) bildete das Hauptsymptom des bisher unter der Rubrik Magenatrophie beschriebenen Krankheitszustandes. Das pathologisch-anatomische Substrat ist nach EINHORN in fast allen Fällen von Achylia gastrica eine vollständige Atrophie der Magenschleimhaut. Für die Ätiologie der Achylia gastrica, so nahm EINHORN an, kamen schwere katarrhalische Zustände des Magens in Frage, die zur Atrophie und somit zur Achylie führten (1).

Es steht heute fest, daß Säure- und Fermentproduktion des Magens nicht immer parallel laufen. Hyperacidität muß nicht immer mit einer Hyperfermentie einhergehen. Es können dabei im Magensaft ebenso häufig auch normale oder sogar erniedrigte Fermentwerte nachgewiesen werden. Umgekehrt kann bei erniedrigter und auch bei fehlender Säureproduktion ein normaler Fermentstatus vorhanden sein (2,3,4,5,17).

Eine fehlende Salzsäureproduktion im Magen wird heute als Anacidität oder Achlorhydrie bezeichnet. Finden sich nach Histamingabe keine Säurewerte, so wird dieser Zustand histaminrefraktäre Achlorhydrie oder Anacidität genannt.

2. Histamin als Säurestimulans

Seit GOMPERTZ und VORHAUS (1925) wird Histamin zur Prüfung der Salzsäureproduktion der Magenschleimhaut angewandt (6).

Man war früher der Ansicht, daß die Injektion von 0,1 mg / 10 kg Körpergewicht (KG) einer Histaminbase genügt, um die Salzsäureproduktion maximal zu stimulieren (11,12).

Heute ist man der Auffassung, daß die üblichen Histamindosen von 0,5 mg - 1,0 mg Histamindihydrochlorid im allgemeinen nicht ausreichen, um eine histaminrefraktäre Anacidität bzw. eine Achlorhydrie auszuschließen. Bei Verdacht auf eine perniciöse Anämie oder ein Magenkarzinom wird von MERTEN nach Injektion von 0,1 mg / 10 kg KG eine weitere Histamingabe von 0,2 mg / 10 kg KG gefordert (8).

Nach KAY werden die Belegzellen nach Gabe von 0,4 mg / 10 kg KG maximal stimuliert (53). Histamindihydrochlorid wird aber heute meist durch äquivalente Betazoldosen ersetzt.

Die in unserer Untersuchungsreihe erfaßten Patienten erhielten nach vorausgegangenem Coffein-Probetrunk eine Histamininjektion. Die einzelnen Dosen waren 0,5 mg, 0,75 mg und 1,0 mg Histamindihydrochlorid und wurden nach dem Körpergewicht des einzelnen Patienten abgestimmt appliziert. Eine maximale Stimulation wurde so bei unseren Patienten nicht vorgenommen.

3. Einteilung der histaminrefraktären Achlorhydrie

In der Literatur werden bei der histaminrefraktären Achlorhydrie nach verschiedenen Gesichtspunkten Einteilungen und Gruppierungen vorgenommen:

MERTEN fordert folgende Gliederung:

- I. Histaminrefraktäre Anacidität: Bei einer Histamininjektion von 0,1 mg / 10 kg KG als auch nach einer zweiten

Injektion von 0,2 mg / 10 kg KG darf kein pH-Wert unter 6,5 erreicht werden.

II. Histaminrefraktäre Achlorhydrie: Keine pH-Verschiebung unter 3,5. Bedingungen wie bei I.

III. Hypochlorhydrie: Verschiebung des pH-Wertes unter 3,5 nach einer Histamingabe von 0,2 mg / 10 kg KG (8).

LAMBLING und Mitarbeiter unterscheiden zwischen einer relativen und einer absoluten histaminrefraktären Achlorhydrie. Bei der relativen oder auch chemischen wird die entstehende Magensalzsäure sofort von den alkalischen Magensaftanteilen neutralisiert. Die absoluten oder auch zellulären Achlorhydrien kommen fast ausschließlich bei Patienten mit einer perniziösen Anämie vor. Zwei Hauptkennzeichen der absoluten Achlorhydrie sind die Schleimhautatrophie des Magens und der irreparable Verlust des Säureproduktionsvermögens der Magenschleimhaut (9,10).

VARRÓ und JÁVOR schlagen vor, für den Säuremangel nach den üblichen Histamindosen (0,5 mg, 0,75 mg, 1 mg Histamindihydrochlorid) die Bezeichnung Achlorhydrie zu wählen und den Begriff histaminrefraktäre Achlorhydrie für diejenigen Fälle vorzubehalten, bei denen auch nach einer größeren Histamindosis (3 - 4 mg) keine Säure gewonnen werden kann (4).

Unter einer funktionellen Achylie ist nach HENNING eine durch psychisch nervöse Einflüsse bedingte Hemmung der Magensaftsekretion bei intaktem Parenchym zu verstehen. Unter den Bedingungen stärkerer Affekte, z.B. Freude, Schreck, Angst, Trauer und Ekel, sind auch beim Versuchstier Hemmungen der Magensekretion nachweisbar. Eine funktionelle Achylie ist dann anzu-

nehmen, wenn bei Salzsäuremangel ein normales Schleimhautbild angetroffen wird. Die Histaminprobe ergibt bei der funktionellen Achylie in den meisten Fällen freie Säurewerte (7).

4. Symptomatik der Achlorhydrie

Nach HENNING kommen objektive Symptome, außer der glatten Zunge, die man bei älteren Achlorhydrikern antrifft, nicht vor (7).

Seitdem EINHORN (1896) und OPLER (1896) das Krankheitsbild der achlorhydrischen Diarrhoe, auch gastrogene Diarrhoe genannt, beschrieben haben, ist diesem Symptom in der Literatur eine große Aufmerksamkeit gewidmet worden (19). STRASSER, der die Daten verschiedener Autoren überblickt, schätzt die achlorhydrische Diarrhoe bei Achylikern auf 15 - 30 %. Nach SCOSSA und VARRÒ ist die Diarrhoe eine häufige Erscheinung; sie ist aber keineswegs für den achlorhydrischen Zustand charakteristisch, da Obstipation mindestens ebenso häufig vorkommt (18,20,21). In ihrem achlorhydrischen Krankengut beobachteten SWYNNERTON und TANNER 3 - 4 mal soviel Obstipation wie Diarrhoe (22). Von 64 Patienten RAPPAPORTS litten 38 an Obstipation und nur 13 an Durchfällen (23).

Ein vielgenanntes Symptom bei der Achlorhydrie ist ein Druck- und Schweregefühl im Epigastrium. Als weitere Beschwerden werden Blähungen, Aufstoßen, Unverträglichkeit bestimmter Speisen, Appetitlosigkeit, Schwäche- und Müdigkeitsgefühl und Gewichtsabnahme angegeben (23,24).

Bekannt ist das Vorkommen der Achlorhydrie sowohl bei inkretorischen Störungen, wie Myxödem, Hyperthyreose, Diabetes

mellitus, Morbus Addison als auch bei Leukämie, Sprue, Nephritis, Beri-Beri, Pellargra, mikrocytärer Anämie und rheumatischen Erkrankungen (7,23,27,28,29,30,31).

Auch bei der Toxoplasmose wurde beobachtet, daß Personen mit anaciden Magensaftwerten häufiger einen positiven Antikörpertiter aufweisen, als solche mit normaciden oder hyperaciden Werten. Ob man daraus schließen kann, daß der perorale Infektionsweg über den Verdauungskanal bei Patienten mit einer Anacidität des Magensaftes besser geebnet ist, als bei jenen, die normale Säurewerte zeigen, ist vorläufig noch offen (26).

C. EIGENE UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE

1. Altersverteilung und Geschlechterdisposition:

Tabelle I:

Alter	männl.	weibl.	Gesamtzahl
10-19 Jahre	1	2	3
20-29 "	2	-	2
30-39 "	15	9	24
40-49 "	16	18	34
50-59 "	19	28	47
60-69 "	24	25	49
70-79 "	10	16	26
80-89 "	1	1	2
	88	99	187

Altersverteilung der Personen mit histaminrefraktärer
Achlorhydrie

Die Tabelle I zeigt die Geschlechts- und Altersverteilung der 187 Fälle mit histaminrefraktärer Achlorhydrie. Beide Geschlechter waren nahezu gleich stark betroffen. Bei 88 Männern (47 % der Fälle) und 99 Frauen (53 % der Fälle) war das weibliche Geschlecht nur zu einem geringen Prozentsatz mehr beteiligt. Eine ausgesprochene Geschlechterdisposition konnte nicht festgestellt werden.

Ein gehäuftes Auftreten der histaminrefraktären Achlorhydrie

im höheren Lebensalter ist unverkennbar. In 124 Fällen (66,3 %) waren die Patienten über 50 Jahre alt. Während im 2. und 3. Lebensjahrzehnt nur 3 bzw. 2 Fälle zu beobachten waren, nimmt die histaminrefraktäre Achlorhydrie vom 4. bis zum 7. Lebensjahrzehnt stetig zu. Ein Rückgang der Achlorhydrie im 8. und 9. Dezennium dürfte nur scheinbar sein, da der Anteil dieser Altersgruppe an dem Krankengut der Klinik verhältnismäßig gering ist.

Wie Tabelle I zeigt, konnte bei 2 Mädchen im Alter von 17 bzw. 18 Jahren und bei einem 19jährigen Mann eine histaminrefraktäre Achlorhydrie festgestellt werden. Alle 3 Patienten klagten über Schmerzen im Epigastrium. Bei einem der beiden Mädchen wurde ein Gewichtsverlust von 15 kg innerhalb von 9 Monaten verzeichnet. Die Anamnese der 3 Patienten war sonst völlig unauffällig. Die röntgenologische Darstellung von Magen und Duodenum ergab keine pathologischen Befunde. Die Blutuntersuchungen ergaben ebenfalls keine Besonderheiten. Die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit war in 2 Fällen leicht beschleunigt (20/28 bzw. 21/50 mm nach Westergreen).

2. Beschwerden bei histaminrefraktärer Achlorhydrie

Tabelle II:

Beschwerden	Anzahl der Fälle	%
Schmerzen im Epigastrium	87	46,5
Gewichtsabnahme	48	25,7
Übelkeit, Brechreiz	35	18,7
Schwächegefühl, Müdigkeit	33	17,6
Druckgefühl im Epigastrium	32	17,1
Appetitverlust	27	14,4
Erbrechen	24	12,8
Aufstoßen	21	11,2
Völlegefühl, Blähungen	18	9,6
Schwindel	14	7,5
Zungenbrennen	11	5,9
Obstipation	10	5,3
Abneigung gegen Fleischspeisen	9	4,8
Parästhesien	5	2,7
Sodbrennen	4	2,1
Druckgefühl in der Speiseröhre	4	2,1
Keine Beschwerden	28	15

In dieser Untersuchungsreihe, bei der 187 Fälle zur Verfügung standen, waren Schmerzen im Epigastrium die meistgenannten Beschwerden (Tabelle II).

Von diesen 87 Patienten konnten nur 36 ihre Magenschmerzen näher charakterisieren: 13 mal wurde ein Druckschmerz angegeben, 8 Patienten klagten über krampfartige Schmerzen. Nüchternschmerz kam bei 7 Patienten vor. Schmerzen mit ausstrahlendem Charakter hatten 6 Patienten, kolikartige und stechende Schmerzen wurden nur je einmal von einem Patienten geklagt.

Etwa ein Viertel aller Patienten (25,7%) gaben einen merklichen Gewichtsverlust an. Der Zeitraum, in dem die Gewichtsabnahme zu beobachten war, reicht von einer Woche bis zu einigen Jahren.

Auffällig gering ist die Zahl der Patienten, die Obstipation (5,3%) als Beschwerde angeben. In 9,1% der Fälle wurden Durchfälle von den Patienten genannt. In 15% der Fälle waren die Patienten beschwerdelos. In Wirklichkeit dürfte diese Zahl höher sein, da die untersuchten Individuen aus einem klinischen Krankengut stammen. Mit Serienuntersuchungen dürfte sicher eine größere Anzahl symptomloser Achlorhydriker gefunden werden.

3. Begleiterkrankungen und klinisches Erscheinungsbild bei histaminrefraktärer Achlorhydrie

Ein großer Teil der Beschwerden ist aller Wahrscheinlichkeit nach auf die Krankheiten zurückzuführen, die mit der Achlorhydrie im Zusammenhang stehen. Als Grundkrankheiten kommen in Frage: Gastritis, Cholecystitis, Enteritis, chronische Pankreatitis und Magenkarzinom.

So konnte bei 28 Patienten die Diagnose Gastritis gestellt werden (15% der Fälle). In 19 Fällen handelte es sich um eine chronische, in 9 Fällen um eine akute Gastritis.

Bei den Patienten mit chronischer Gastritis lag die erstmalige Erkrankung im Durchschnitt 11 Jahre zurück. Bei den akuten Fällen konnte 3 mal eine Stumpfgastritis bei einem resezierten Magen beobachtet werden.

Auf Grund peripherer Veränderungen im Blut, des charakteristischen Perniciosamarkes (Megaloblastose), der typischen Reticulocytenkrisen und des raschen therapeutischen Effekts bei Vitamin B12-Behandlung wurde bei 19 Patienten die Diagnose perniciose Anämie gestellt. Zusätzlich konnten 4 weitere Patienten mit Sicherheit aussagen, daß sie zu einem früheren Zeitpunkt an einer perniziösen Anämie erkrankt waren.

Tabelle III

Nr.	Alter	Ge- schlecht	Magensaftwerte	Erythrocy- ten (Mill.)	Hb-Gehalt % bzw. g%	Färbeindex bzw. Hb ₂	Sternalpunktat	Neurologischer Befund	Frühere Erkrankun- gen oder Begleit- erkrankungen
2	81	w	Hist. Achlorhydrie	1,12	22	0,98	Typisches Perniciosamark	-----	Interkurrentes Rheumatoïd
3	67	w	Hist. Achlorhydrie	3,52	68	0,98	Beginn. pernicioöse Anämie	Parästhesien an Händen und Zehen	-----
13	45	w	50 ME. Gesamt-HCl nach 1 ml. Imido	4,12	85	1,03	Rudimentäre pern. Anämie	Parästhesien an den Fingern	-----
34	67	w	Hist. Achlorhydrie	1,16	38	1,63	Unbehandelte pern. Anämie	Parästhesien an den oberen Extremitäten	Hypertonus Myocardifibrose Gefäßsklerose
40	59	w	Hist. Achlorhydrie	2,78	60	1,07	Remissionsstadium d. p. A.	-----	-----
42	72	w	Hist. Achlorhydrie	1,56	37	1,19	Typisches Perniciosamark	-----	Herzinsuffizienz
47	50	w	Hist. Achlorhydrie	1,2	4,75	39,6	Unbehandelte pern. Anämie	-----	Pernicioosa vor 20 Jahren Cholelithiasis, Uterus-Ca
67	64	w	Hist. Achlorhydrie	4,7	85	0,90	Beginn. pernicioöse Anämie	Hypästhesien an den Armen	-----
72	54	w	Hist. Achlorhydrie	1,51	5,54	37,0	Unbehandelte pern. Anämie	-----	Hypertonus
78	72	w	Hist. Achlorhydrie	2,16	7,82	36,2	Typisches Perniciosamark	-----	Muskeldystrophie, Coronarinsuffizienz
84	45	m	Hist. Achlorhydrie	3,84	72	0,93	Remissionsstadium d. p. A.	Polyn neuritis	Osteoporose
94	74	w	Hist. Achlorhydrie	4,55	14,3	31,4	Behandelte pern. Anämie	-----	Aortenvitium
97	50	w	Hist. Achlorhydrie	3,3	10,9	33,3	Typisches Perniciosamark	-----	Leungenemphysem, Harnwegsinfekt
99	61	w	Hist. Achlorhydrie	4,12	12,9	31,3	Typisches Perniciosamark	-----	Diabetes mellitus, Lebercirrhose
102	62	w	Hist. Achlorhydrie	4,33	86	1,0	Typisches Perniciosamark	-----	Arteriosklerose
110	77	m	Hist. Achlorhydrie	2,72	70	1,3	-----	-----	-----
130	60	w	Hist. Achlorhydrie	4,41	90	1,02	Typisches Perniciosamark	Parästhesien beider Extre- mitäten	Toxoplasmosis
134	62	w	Hist. Achlorhydrie	3,75	70	1,01	-----	-----	-----
162	48	w	Hist. Achlorhydrie	3,32	70	1,06	Typisches Perniciosamark	-----	Askaridenbefall

Tabelle III zeigt, daß bei diesen Kranken eine ausgesprochene Geschlechterdisposition vorhanden war (17 Frauen, 2 Männer). Auffällig ist auch, daß nur 3 Patienten das 50. Lebensjahr noch nicht überschritten hatten. Die Ergebnisse der durchgeführten Sternalpunktionen sind in der Tabelle III angegeben. Wegen einer vorausgegangenen Vitamin B12-Therapie nähern sich in einigen Fällen Hb-Gehalt, Erythrozytenzahl und Färbeindex den Normalwerten. In einem Fall (Nr. 13) fand sich bei der Magenausheberung nach Injektion von 1 mg Imido eine Gesamtacidität von 50 Titrationseinheiten.

Nach 9 Jahren zeigte diese Patientin eine histaminrefraktäre Achlorhydrie.

Bei 6 Patienten wurden typische Symptome einer funikulären Myelose nachgewiesen. Diese 6 Patienten wiesen neben den neurologischen Störungen auch eine perniciöse Anämie auf.

In 2 weiteren Fällen konnte eine funikuläre Myelose ohne perniciöse Anämie diagnostiziert werden. Im Einzelnen handelt es sich um eine 49jährige Frau und um einen 53jährigen Mann.

Letzterer erkrankte vor 11 Jahren an einer perniciösen Anämie.

Bei der Patientin konnte durch eine Sternalpunktion eine perniciöse Anämie, auch im rudimentären Stadium, ausgeschlossen werden. Der Patient litt zusätzlich an einer Thyreotoxikose, die Patientin wies keine Begleiterkrankung auf.

Inkretorische Störungen fanden sich bei 13 Patienten (7 %):

Diabetes mellitus	10
Hyperthyreose	2
Myxoedem	1

Leber- und Gallenerkrankungen wiesen 20 Patienten auf (10,6 %):

Chronische Hepatitis	6
Akute Hepatitis	1
Lebercirrhose	3
Cholelithiasis	5
Cholecystitis	4
Gallenblasenkarzinom	1

Bei 13 Fällen mit histaminrefraktärer Achlorhydrie konnte zusätzlich eine Toxoplasmose diagnostiziert werden. Die Antikörpertiterbestimmung nach SABIN-FELDMANN ergab in allen Fällen Werte über 1:64.

Weitere Begleiterkrankungen:

Chronische Bronchitis	8
Emphysebronchitis	2
Harnwegsinfekte	6
Rheumatische Erkrankung	3
Colonkarzinom	3

Bei 48 Patienten (25,7 %) wurde außer einer histaminrefraktären Achlorhydrie keine weitere Erkrankung festgestellt.

4. Die hypochrome Anämie bei histaminrefraktärer Achlorhydrie

Neben der perniziösen Anämie beansprucht bei der histaminrefraktären Achlorhydrie die hypochrome Anämie höchstes Interesse. Das Wesen dieser achlorhydrischen, auch Faber'schen Anämie, ist eine fehlende Eisenzufuhr oder eine gestörte Eisenresorption. Im Blutbild fällt bei dieser Anämie eine Mikro-, Aniso- und Poikilocytose auf. Auch wenn keine perniziöse Anämie vor-

liegt, zeigt das Sternalpunktat meistens Reifungs- und Ausschwemmungsstörungen.

Tabelle IV:

Hb-Gehalt %	Fälle	%
über 80 %	103	65,6
80-71	28	17,8
70-61	16	10,2
60-51	7	4,6
50-41	-	-
40-31	1	0,6
30-21	2	1,2

Hämoglobingehalt bei 157 Fällen mit histaminrefraktärer Achlorhydrie (ohne perniciöse Anämie).

Tabelle IV zeigt die Hämoglobinwerte bei 157 Patienten mit einer histaminrefraktären Achlorhydrie. Bei 35 dieser Patienten lagen die Erythrocytenwerte unter 4 Mill., bei 3 Fällen unter 3 Mill., in einem Fall betrug die Erythrocytenzahl 1,7 Mill.

5. Röntgenuntersuchungen bei histaminrefraktärer Achlorhydrie

Bei 157 Patienten lag der Befund einer röntgenologischen Magenuntersuchung vor. Eine Beurteilung nach bestimmten Gesichtspunkten (LAWS und PITMAN (47)) wurde nicht vorgenommen. Die morphologischen Veränderungen und funktionellen Störungen wurden zudem von mehreren Untersuchern beschrieben.

Ein unauffälliger röntgenologischer Magenbefund ergab sich bei 60 Patienten (38,0 %). Die einzelnen Diagnosen und Befunde der Röntgenuntersuchung zeigt Tabelle V.

Tabelle V:

Diagnosen		Gastritische Merkmale	Atrophische Merkmale	Andere Befunde
Gastritis	9	Breite Schleim- hautfalten 17	Zartes Schleim- hautrelief 19(5)	Hyperperistal- tik 5
Polyposis	7(2)			
Magen-Ca	6(2)			
Ulcus ventr.	2	Hypersekretion 16	Keine Falten 3	Schnelle Ent- leerung .5
Ulcus duod.	1		Langer Ha- kenmagen 8(1)	Aerophagie 8
Ulcusnarben	10			
Pylorussten.	1			
Gleithernie	1			

Röntgenbefunde bei 157 Patienten mit histaminrefraktärer Achlorhydrie. Die zweite Zahl gibt die Patienten mit einer perniziösen Anämie an.

6. Magen- und Duodenalulcus und histaminrefraktäre Achlorhydrie

Die Auswertung der Anamnesen erbrachte, daß 25 Patienten an einem Magen- oder Duodenalulcus erkrankt waren. Zum Teil konnten die anamnestischen Angaben durch röntgenologische Befunde bestätigt werden. 13 dieser 25 Patienten unterzogen sich einer Magenoperation. Bei diesen Fällen dürfte in der Magenresektion die histaminrefraktäre Achlorhydrie ihre ätiologische Klärung finden.

Bei 3 Patienten, die stationär behandelt wurden, konnte bei bestehendem Ulcus eine histaminrefraktäre Achlorhydrie festgestellt werden. 2 dieser Patienten waren schon früher an

einem Ulcus erkrankt. Es handelt sich im einzelnen um folgende Fälle:

Fall 1: Eine 42jährige Frau stand seit 1956 wegen Duodenal-ulcera in poliklinischer Behandlung. September 1965 kommt sie zur stationären Aufnahme. Die Patientin verspürt seit einem Monat krampfartige Schmerzen in der Mitte des Oberbauches. Nach Angaben der Patientin treten die Schmerzen bei Nüchternheit verstärkt auf und können durch Nahrungsaufnahme gelindert werden. Appetitlosigkeit und Brechreiz werden als weitere Beschwerden angegeben. Im Jahre 1956 erfolgte in der Poliklinik eine Magenausheberung, die, jedoch ohne Histamininjektion durchgeführt, subacide Werte ergab.

Die Röntgenuntersuchung am 23.9.65 ergibt ein kleines spitz zulaufendes Ulcus an der Vorderwand des Duodenums. Die Blutuntersuchung vom 24.9. zeigt keine Besonderheiten (Leukocyten 4.800, Erythrocyten 4,2 Mill., Hb 13,2 g%, Hb_E 31,4).

Bilirubin i.S.: 0,33 mg%. Die Serumlabilitätsproben sind unauffällig. Nach Gabe von 1 mg Imido weist die Magenausheberung am 15.10.65 keine freien Säurewerte auf. Bei der röntgenologischen Kontrolluntersuchung am 26.10.65 wird kein Ulcus mehr gefunden, jedoch eine umschriebene Einziehung an der großen Kurvatur des Bulbus. Nach genau einem Jahr begibt sich die Patientin wiederum in poliklinische Behandlung. Die Patientin nennt als Beschwerden starke Schmerzen im

Oberbauch. Die Röntgenuntersuchung erbringt erneut ein Ulcus am Bulbus duodeni.

Fall 2: Eine 55jährige Frau kommt im Juli 1961 wegen starker Schmerzen in der Mitte des Oberbauches zur stationären Aufnahme. Zusätzlich klagt die Patientin über Brechreiz und Gewichtsverlust (3,5 kg innerhalb von 2 Wochen). Anamnestisch war zu erfahren, daß die Patientin im Jahre 1947 an einem Ulcus erkrankt war. Es trat damals auch eine Magenblutung auf. Im Dezember 1959 wurde wiederum ein Magengeschwür diagnostiziert. Die am 20.7.61 durchgeführte Röntgenuntersuchung ergibt ein hochsitzendes, haselnußgroßes Ulcus an der Magen hinterwand. Blutuntersuchung: Leukozyten 7.000. Erythrozyten 4,18 Mill., Hb-Gehalt 70 %, Färbeindex 0,95. BSG mäßig erhöht: 47/84. Bilirubin i.S. 0,58 mg%. Die Magenausheberung am 24.8.61 bringt nach einer Histamininjektion von 1 mg Imido keine freien Säurewerte.

Fall 3: Im Oktober 1963 kommt ein 62jähriger Mann wegen Magenschmerzen, die unabhängig vom Essen auftreten und schon seit 4 Wochen andauern, in die Klinik. Weiterhin erbricht der Patient und empfindet Ekel gegenüber jeglicher Speise. Die Anamnese ist vollkommen unauffällig. Die Untersuchung ergibt: Eine stark belegte Zunge, Druckschmerzen im Epigastrium und ein typisches Ulcusgesicht. Blutuntersuchung: Leukozyten 7.500, Erythrocyten 4,91 Mill., Hb-Gehalt 16,6mg%, Hb_E 33,8,

BSG 3/8. Bei der Röntgenuntersuchung am 31.10.63 wird ein reiskorngroßes Ulcus in Pylorusnähe diagnostiziert. Die Magenausheberung, die am 7.11.63 erfolgt, bringt nach 0,5 mg Imido keine freien Säurewerte.

7. Patientenschicksal der Achlorhydriker

Bei 50 Patienten, die nach Feststellung einer histaminrefraktären Achlorhydrie weiterbeobachtet werden konnten, entwickelten sich in 4 Fällen ein Magenkarzinom. 2 dieser Karzinomträger waren zudem zu einem früheren Zeitpunkt an einer perniziösen Anämie erkrankt. Es handelt sich dabei um folgende Fälle:

Fall 4: Im Januar 1956 kommt eine 60jährige Patientin zum ersten Mal in die Klinik. Als Beschwerden werden Kurzatmigkeit, Beklemmungsgefühl, Zungenbrennen und Obstipation angegeben. Der Röntgenbefund des Magens ist unauffällig. Die Magenausheberung bringt auch nach Histamingabe keine freien Säurewerte. Das Sternalpunktat nach vierwöchiger Vitamin B12-Behandlung weist eine geringe Vermehrung erythropoetischer Vorstufen und eine Übersegmentierung der Megacaryocyten auf. Weiterhin diagnostiziert man eine Herzinsuffizienz. Nach 4 Jahren erfolgt eine erneute Aufnahme in die Klinik. Zungenbrennen, Völlegefühl und Übelkeit nach dem Essen sind die Beschwerden. Palpatorisch macht sich eine Lebervergrößerung bemerkbar. Durch eine Laparoskopie kann die Diagnose Lebercirrhose gestellt werden. Der Magensaft zeigt nach 1 mg Imido histamin-

refraktäres Verhalten. Die Röntgenuntersuchung des Magens ergibt eine bohnen große Aussparung in Magenmitte, die auch nach Vollfüllung und Kompression noch besteht.

Im Mai 1964 kommt die Patientin wegen kardialer Ödeme wiederum in die Klinik. Die Röntgenuntersuchung zeigt jetzt eine kirschgroße Aussparung in Magenmitte. Zwei weitere Untersuchungen im folgenden Jahr bestätigen die Malignität des Magentumors. Der Befund vom April 1965 lautet: Die Aussparung ist deutlich größer geworden. Sowohl bei geringer als auch bei starker Kompression stellt sich ein fast kastaniengroßer Pelottendefekt dar. Er besteht aus einer größeren und mehreren kleinen Aussparungen.

Befund November 1965: Im Vergleich zur letzten Aufnahme ist die Aussparung jetzt knollig und mehr als hühnereigroß. Die Zielaufnahmen zeigen einen Füllungsdefekt an der großen Kurvatur in einer 3-4 cm langen Ausdehnung.

Eine erneute Einweisung in die Klinik erfolgt im Februar 1966. Es wird eine Blutungsanämie festgestellt: Hb-Gehalt 9,9 mg%, Erythrocyten 4,3 Mill. Hb_E 23,3. Zudem hat sich ein Diabetes mellitus manifestiert. Nüchternblutzucker 280 mg%. Die Röntgenaufnahmen lassen eine weitere Progredienz des malignen Prozesses erkennen. Wegen starken Erbrechens und heftigster Magenschmerzen ist im Mai 1966 wiederum ein Klinikaufenthalt erforderlich. Infolge fortschreitender Tumorka-

chexie kommt die Patientin im Juli 1966 ad exitum.

Fall 5: Eine 72jährige Patientin wird im Januar 1955 zum ersten Mal in die Klinik eingeliefert. Es wird eine flörige perniciöse Anämie und eine Rechtsinsuffizienz diagnostiziert. Blutuntersuchung: Erythrocyten 1,56 Mill Hb-Gehalt 37 %, Färbeindex 1,19, ausgeprägte Anisocytose, BSG 10/20. Eine Antikörpertiterbestimmung ergibt eine latente Toxoplasmose. Nach ausgiebiger Vitamin B12-Behandlung wird die typische Reticulocytenkrise beobachtet. Eine im März durchgeführte Sternalpunktion zeigt außer einer Übersegmentierung der Megakaryocyten keine weiteren Zeichen einer perniciösen Anämie mehr. Die Magenausheberung erbringt eine histaminrefraktäre Achlorhydrie. Der Röntgenbefund des Magens ist unauffällig. Im Juli 1955 erkrankt die Patientin an einer Hepatitis epidemica. Bilirubinspiegel 8,6 mg%, Cadmium- und Takataprobe fallen positiv aus. Das Blutbild ist normal.

Im August 1963 kommt die Patientin in einem schwerkranken Zustand in die Klinik. Besonders auffällig sind eine hochgradige Kachexie und cardiale Dekompensationserscheinungen. Nach 5 Tagen verstirbt die Patientin. Die Obduktion ergibt ein handtellergroßes, großzelliges, solid gewachsenes Magenkarzinom im Kar-diabereich. Zudem finden sich hühnereigroße Metastasen in den paraaortalen und paratrachealen Lymphknoten.

Fall 6: Ein 77jähriger Mann kommt im April 1961 in die Klinik.

Als Beschwerden werden Schwindelgefühl und Unwohlsein angegeben. Der Patient hat eine unauffällige Anamnese. Die Untersuchung ergibt eine Hypertonie (RR 190/120), eine Emphysebronchitis und cerebralsklerotische Erscheinungen. Das Blutbild zeigt normale Verhältnisse. Die Röntgenuntersuchung des Ösophagus und des Magens bringt keine Besonderheiten. Bei der Magenausheberung wird eine histaminrefraktäre Achlorhydrie gefunden. Anlässlich einer Kontrolluntersuchung in der Poliklinik nach 13 Monaten findet man ein knollenförmiges Magenkarzinom im präpylorischen Antrum, im Pylorus und auch an der Basis des Duodenums.

Fall 7: Ein 54jähriger Patient kommt im Mai 1956 zur Untersuchung. Seine Beschwerden sind: Erbrechen, Übelkeit, hartnäckiger Durchfall. Außer einer histaminrefraktären Achlorhydrie kann kein krankhafter Befund erhoben werden. Eine Röntgenuntersuchung des Magens erbringt vollkommen unauffällige Verhältnisse. Im Dezember 1958 wird eine Kontrolluntersuchung vorgenommen. Der Befund lautet: Nach Vollfüllung glatte Konturen im Fundus und Corpus. Das Antrum entfaltet sich nicht. Im Angulus besteht eine deutliche Einschnürung. Die Zielaufnahmen zeigen, daß die Konturen dort unscharf begrenzt sind. Man sieht eine große Ausparung. Es könnte sich um ein Karzinom handeln. Nach einem weiteren Jahr ist im mittleren Epigastrium eine derbe, gut abgrenzbare Geschwulst zu palpieren. Der Patient berichtet zudem über einen merklichen Gewichts-

verlust (5 kg). Nach 2 Monaten verstirbt der Patient.
Der Obduktionsbefund bestätigt ein Magenkarzinom.

Bei diesen vier Fällen zeigte die röntgenologische Untersuchung, die nach Sicherung der histaminrefraktären Achlorhydrie erfolgte, unauffällige Schleimhautverhältnisse des Magens. Das Karzinom entstand so in einem Magen, der schon einige Zeit anacide Säurewerte aufwies. In zwei weiteren Fällen konnte die histaminrefraktäre Achlorhydrie bei schon bestehenden karzinomatösen Schleimhautveränderungen nachgewiesen werden.

Außerdem entwickelten oder manifestierten sich folgende Krankheiten: Chronische Gastritis 4 Fälle, funikuläre Myelose, perniciöse Anämie, Diabetes mellitus und Lebercirrhose je 1 Fall.

Tabelle VI

Todesursachen bei 13 Patienten mit histaminrefraktärer Achlorhydrie:

Magenkarzinom	5
Colonkarzinom	2
Bronchialkarzinom	1
Gallenblasenkarzinom	1
Tumorkachexie (Primärtumor unbekannt)	1
Sepsis	1
Urämie	1
Herzversagen	1

Während ihres Klinikaufenthaltes kamen 13 Patienten mit einer histaminrefraktären Achlorhydrie ad exitum. Die Todesursachen sind in Tabelle VI angegeben.

D. BEWERTUNG DER UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE

1. Die Altersabhängigkeit der Sekretionsleistung

Die eigene Untersuchungsreihe zeigt, daß die Häufigkeit der histaminrefraktären Achlorhydrie vom 4. bis zum 7. Lebensjahrzehnt stetig zunimmt. Die Abnahme der Achlorhydriker im 8. und 9. Dezennium dürfte nur scheinbar sein, da der Anteil dieser Altersgruppe am Krankengut verhältnismäßig gering ist.

HEINKEL stellt so in seinen Untersuchungen fest, daß mit zunehmendem Alter der Probanden die Häufigkeit einer stark herabgesetzten Sekretionsleistung korreliert (15). MERTEN fand ebenfalls, daß 75 % der Personen, die auch nach erhöhten Histamingaben anacide Magensäurewerte zeigten, über 50 Jahre alt waren (8).

Das Auftreten der histaminrefraktären Achlorhydrie im jugendlichen Alter ist keineswegs selten. Eine Erklärung dürfte, wie auch bei allen Personen mit einer histaminrefraktären Achlorhydrie, darin liegen, daß der Magensaft bei einigen Probanden recht unterschiedliche Säurewerte aufweisen kann. Wechselweise können normale Säuresekretion, relative und auch absolute Achlorhydrie auftreten (39,40).

Ebenso kann bei angeblich gesunden und beschwerdefreien Jugendlichen aus perniciosabelasteten Familien eine histaminrefraktäre Achlorhydrie gefunden werden. Biopsisch konnte bei diesen Fällen eine Atrophie der spezifischen Drüsenelemente ohne Zeichen einer Oberflächengastritis nachgewiesen werden (16).

2. Die Bedeutung des Beschwerdebildes

Das Beschwerdebild bei der histaminrefraktären Achlorhydrie ist in der Literatur ebenso recht unterschiedlich beschrieben. Es werden viele Symptome genannt, die mit der Achlorhydrie einhergehen. Ein für die Achlorhydrie typisches Krankheitsbild gibt es nicht. Die Beschwerden des Achlorhydrikers sind offenkundig nicht die Folge des Säuremangels, sondern der Krankheiten, die die Achlorhydrie hervorrufen. So existieren keine Magenbeschwerden, die auf den Magensaftmangel und so auf den Säuremangel zu beziehen sind. Werden bei der Achlorhydrie Beschwerden geklagt, so handelt es sich meistens um gastritische. Schon frühzeitig war es aufgefallen, daß neurasthenische Beschwerden wie Müdigkeit, Arbeitsunlust und physische Depressionsneigung bei Achlorhydrikern häufig zu finden sind. Man schloß auf eine psychisch nervöse Entstehung des Magensaftmangels. Neuerdings wurde jedoch eine Umdeutung vorgenommen, als diese neurasthenischen Symptome als Folge der durch den Säuremangel hervorgerufenen Störungen im Mineralstoffwechsel aufgefaßt wurden. In vielen Fällen haben Patienten mit einer Achlorhydrie auch keine Verdauungsbeschwerden. Der Säuremangel bei diesen Kranken kommt oft nur gelegentlich wegen anderer Beschwerden oder durch eine routinemäßig durchgeführte Magenausheberung zum Vorschein (7,9,18).

3. Begleitkrankheiten und ihre Beziehung zur Achlorhydrie

Die Ursache des Salzsäuremangels ist, wie neuere Untersuchungen ergeben haben, meistens eine morphologische Veränderung der Magenschleimhaut. Diese Veränderung ist sehr oft

auf eine chronische Gastritis, sehr viel seltener auf eine primäre Atrophie im Sinne einer "deficiency disease" wie z.B. bei der Perniciosa zurückzuführen (33). Histologische Untersuchungen bei Patienten mit einer histaminrefraktären Achlorhydrie ergaben in 63 % der Fälle eine atrophische und in 21 % der Fälle eine Oberflächengastritis (33). Nach HEINKEL gestattet die Feststellung einer histaminrefraktären Achlorhydrie in 70 % der Fälle die Vermutung einer atrophischen Gastritis (34).

Umgekehrt fand HENNING bei atrophischer Gastritis in 42 % der Fälle eine histaminrefraktäre Achlorhydrie (35). Die Patienten LINDNER'S wiesen nur in 8,5 % der Fälle ein normales Schleimhautbild auf (36).

Unbekannt ist es noch, welche Rolle in der Entwicklung der anaciden Gastritiden der pathologischen Funktion des Nervensystems zukommt. Die Wirkung emotioneller Faktoren auf die Sekretionsfähigkeit des Magens ist experimentell bewiesen. Nicht entschieden ist dagegen die Frage, ob psychische Faktoren durch anhaltende Sekretionshemmung, evtl. auf dem Wege einer Inaktivitätsatrophie zu einer entgültigen Achlorhydrie führen können (28).

Die perniciöse Anämie, hervorgerufen durch eine verminderte oder fehlende Produktion von Intrinsic Faktor infolge einer Schleimhautschädigung, ist sehr oft von einer histaminrefraktären Achlorhydrie begleitet. Bei dieser Krankheit wird dem Salzsäuremangel selbst keine Bedeutung beigemessen. Der Verlust der Magensalzsäure ist der Indikator einer Schleimhautschädigung im Sinne einer Schleimhautatrophie. In vielen Fällen geht bei der perniciösen Anämie der eigentlichen Anämie

die histaminrefraktäre Achlorhydrie lange Zeit voraus (7,28,32).

JANKOFF fand bei seinen Untersuchungen bei Patienten mit perniziöser Anämie und funikulärer Myelose, daß in 6,0 % der Fälle keine Magensekretionsstörung im Sinne einer histaminrefraktären Achlorhydrie nachzuweisen ist. In solchen Fällen dürften die eine perniziöse Anämie auslösenden Faktoren evtl. eine bakterielle oder parasitäre, eine anatomische oder funktionelle Magen-Darmerkrankung (Sprue, Stearrhoe) oder auch eine ungenügende Vitamin B12-Aufnahme mit der Nahrung sein (42,43).

Die gestörte Magensekretion bei der perniziösen Anämie und bei der funikulären Myelose stellt so das Primum movens dar; wenn noch andere exogene und endogene Faktoren vorliegen ist sie ein hinzukommendes pathogenetisches Moment. Der Zusammenhang zwischen den inkretorischen Störungen und der histaminrefraktären Achlorhydrie ist noch nicht geklärt. Bei Begleiterkrankungen wie Bronchitis, Harnwegsinfekten usw. ist die histaminrefraktäre Achlorhydrie - Symptom einer Funktionsstörung der Magenschleimhaut - ein weiteres Krankheitsbild, das zu den anderen keine Beziehung erkennen läßt.

4. Der Wert von Röntgenbefunden bei der Achlorhydrie

Der Wert typischer röntgenologischer Schleimhautveränderungen bei der histaminrefraktären Achlorhydrie wird in der Literatur unterschiedlich beurteilt. Einerseits wird eine Beziehung zwischen den röntgenologischen und histologischen Befunden bei gastritischen und atrophischen Schleimhautverän-

derungen verneint (45,46,44), andererseits konnten LAWS und PITMAN bei Patienten mit einer perniziösen Anämie röntgenologische Kennzeichen, wie sie bei einer Atrophie auftreten, nachweisen. Ein röhrenförmiger Magen, eine glatte große Kurvatur, ein faltenloser Fundus (bald fundus) und ein zartes Schleimhautrelief (tissue paper folds) sind für die Verfasser die Hauptmerkmale atrophischer Schleimhautveränderungen (47). Bei einer anderen Untersuchungsreihe nach den Kriterien von LAWS und PITMAN gelang der röntgenologische Nachweis nur in den Fällen, bei denen eine mäßige oder starke atrophische Schädigung der Magenschleimhaut vorlag (48).

Die Auswertung der Röntgenbefunde unserer Patienten erfolgte nicht nach bestimmten Gesichtspunkten. Es konnte auf Grund der vorliegenden Befunde nur eine Einteilung nach gastritischen und atrophischen Merkmalen vorgenommen werden. Auffallend hoch ist die Zahl der röntgenologisch unauffälligen Magenaufnahmen (38 % der Fälle).

5. Ulcusgenese und Achlorhydrie

In der Literatur wird über röntgenologisch, gastroskopisch und auch histologisch gesicherte Magenulcera bei einer bestehenden histaminrefraktären Achlorhydrie berichtet. Daß für die Genese des Ulcus freie Säure vorhanden war, wird von den Verfassern nicht bezweifelt. Nach ihrer Ansicht bestanden die Ulcera sicher schon vor der Entwicklung einer Oberflächengastritis, die bestimmt als einzige Ursache für einen vorübergehenden Verlust der Salzsäureproduktion in Frage kommt (37, 38).

In unserem Fall I dürfte ebenso ein vorübergehender Verlust des Säureproduktionsvermögens der Magenschleimhaut eingetreten sein. Sicher war der Schleimhautprozeß, der eine temporäre histaminrefraktäre Achlorhydrie auslöste, reversibler Natur. Für die Entwicklung eines weiteren Duodenalulcus ist sicher freie Magensalzsäure in Betracht zu ziehen.

Allerdings muß bei diesen Fällen berücksichtigt werden, daß sowohl die von den Verfassern, als auch die in unserer Klinik angewandten Histamindosen bei weitem nicht ausreichen, um die Magensekretion optimal zu stimulieren.

Ein maximaler Histamintest nach KAY dürfte in solchen Fällen Klarheit über die Säureverhältnisse des Magens bringen.

6. Über die Häufigkeit des Magenkarzinoms bei Achlorhydrikern

Große Bedeutung kommt der histaminrefraktären Achlorhydrie im Hinblick auf eine bevorzugte Entstehung eines Magenkarzinoms zu. HITCHCOCK und Mitarbeiter haben an einem großen Untersuchungsmaterial nachweisen können, daß Personen mit einer histaminrefraktären Achlorhydrie 3,2 mal häufiger ein Magenkarzinom bekommen als Personen mit normaler Säuresekretion. Personen mit einer perniziösen Anämie erkrankten 18,3 mal so häufig an diesem malignen Magentumor (13,14).

NORMAN und Mitarbeiter, die nahezu 2000 Patienten mit einer perniziösen Anämie untersuchten und auch weiterbeobachteten, stellten fest, daß fast in 10 % der Fälle ein Magenkarzinom diagnostiziert wird oder sich im Laufe der Zeit entwickelt (51).

Weitere statistische Arbeiten geben die malignen und präma-

lignen Schleimhautveränderungen bei Perniciosa-Patienten bis zu 15 % der Fälle an (50,52).

In unseren Fällen 4 mit 7 entstand das Karzinom in einem Magen, der schon einige Zeit anacide Säurewerte aufwies. In zwei weiteren Fällen konnte die histaminrefraktäre Achlorhydrie bei schon bestehenden typischen karzinomatösen Schleimhautveränderungen nachgewiesen werden.

In diesen letzten beiden Fällen stellt sich die Frage, ob die histaminrefraktäre Achlorhydrie schon längere Zeit vor der Entwicklung des Karzinoms bestand oder ob sie als Folge des Karzinoms zu werten ist. Bekanntlich stellt sich bei bestehendem Magenkarzinom bald eine Anacidität ein.

Nach LENGGENHAGER resultiert nämlich aus einer kontinuierlichen Zufuhr von eiweißhaltigem Tumorzerfallsmaterial eine Erschöpfung der Verdauungskraft des Magens. Durch die schließlich einsetzende Fäulnis des zerfallenden Tumoreiweißes kommt es zu einer toxischen Schädigung der Magenschleimhaut (49).

Ebenso wäre es denkbar, daß eine ausgedehnte Karzinominfiltration die spezifischen Drüsen vollständig zerstören könnte. Eine Achlorhydrie oder eine perniciöse Anämie wäre als Folge in Betracht zu ziehen (50).

E. ZUSAMMENFASSUNG

Der histaminrefraktären Achlorhydrie, die ein charakteristisches Symptom der perniziösen Anämie darstellt und als wichtiger Indikator gastritischer und atrophischer Schleimhautveränderungen gilt, darf im Hinblick auf eine bevorzugte Entstehung eines malignen Magentumors einige Bedeutung beigemessen werden.

Die Untersuchung zeigt, daß mit zunehmendem Alter der Patienten die Häufigkeit einer herabgesetzten Sekretionsleistung korreliert. Ein für die Achlorhydrie typisches Krankheitsbild gibt es nicht. Die Beschwerden des Achlorhydrikers sind offenkundig nicht die Folgen des Säuremangels, sondern der Krankheiten, die die Achlorhydrie hervorrufen oder mit ihr einhergehen. Für die Entwicklung der perniziösen Anämie und der funikulären Myelose ist fast nur der fehlende Intrinsic Faktor bedeutsam. Bei Atrophie der Magenschleimhaut fehlen meist Salzsäure und Intrinsic Faktor. In Fällen, bei denen der Intrinsic Faktor nicht gebildet wird, die Salzsäureproduktion aber normal ist, handelt es sich allem Anschein nach um Frühfälle der beiden Erkrankungen (42). Für die hypochrome Anämie des Achlorhydrikers ist eine mangelnde Eisenresorption verantwortlich.

Zuverlässige diagnostische Maßnahmen zur Sicherung einer Achlorhydrie sind der maximale Histamintest nach KAY und biopsische Untersuchungen. Der Wert röntgenologischer Befunde ist umstritten. Eine Beurteilung der Röntgenaufnahmen nach bestimmten Kriterien ermöglicht in einigen Fällen Hinweise auf

atrophische Schleimhautveränderungen.

Die erwiesene Disposition der Achlorhydriker für maligne Magentumoren ist auch in unserer Untersuchungsreihe unverkennbar. 8 % der Patienten, die wir weiterbeobachten konnten, verstarben an einem Magenkarzinom.

P. LITERATURVERZEICHNIS

1. EINHORN, M.: Über Achylia gastrica.
New Yorker Med. Mschr. 4:7 (1892)
2. JUNG, H., E. LOMMER, R. MERTEN: Über die Häufigkeit des Fermentmangels im Magen.
Dtsch. med. Wschr. 76:48:1521 (1951)
3. JUNG, H., E. LOMMER, R. MERTEN: Der Fermentmangel im Magen als Ursache zahlreicher Störungen des Magendarmkanals.
Die Medizinische 13:409-412 (1952)
4. VARRÔ, V., T. JAVOR: Die aktuellen Probleme des Achlorhydrienachweises.
Z. ges. inn. Med. 13:196-200 (1958)
5. BRAMSTEDT, F.: Die Proteolyse im anaciden Magen.
Die Medizinische 20:675 (1953)
6. GOMPERTZ, L.M., M.G. VORHAUS: Studies on the action of histamine on human gastric secretion.
J. Lab. clin. Med. 11:14 (1925)
7. HENNING, N.: Lehrbuch der Verdauungskrankheiten (1949).
8. MERTEN, R.: Die Abgrenzung des wahren Säuremangels im Magen durch einen verstärkten Histamintest.
Die Medizinische 51:2501-9 (1959)
9. LAMBLING, A., J.-J. BERNIER, Y. NAJEAN, J. BADOZ-LAMBLING: Essai d'études biologique et clinique des achlorhydrides.
Acta gastro-ent. belg. 23:775 (1960)
10. LAMBLING, A., J.-J. BERNIER, Y. NAHEAN, J. BADOZ-LAMBLING: Le suc gastrique dans l'anémie pernicieuse.
Rev. franc. Étud. clin. biol. 4:582-592 (1959)

11. ROTH, J.L.A., H.L. BOCKUS: Criteria for histamine achlorhydria.
Gastroenterology 15:374 (1950)
12. BLOOMFIELD, A.L., W.S. POLLAND: The diagnostic value of studies of gastric secretion.
J.A.M.A. 92:1508 (1929)
13. HITCHCOCK, C.R., W.A. SULLIVAN, O.H. WANGENSTEEN: Value of achlorhydria a screening test for gastric cancer, 10 year report.
Gastroenterology 29:621-32 (1955)
14. HITCHCOCK, C.R., L.D. McLEAN, W.A. SULLIVAN: The secretory and clinical aspects of achlorhydria and gastric atrophy as precursor of gastric cancer.
J. nat. Cancer Inst. 18:795 (1957)
15. HEINKEL, K., R. GROMOTKA, W. FAHSOLD: Die Behandlung des Magensaftmangels.
Dtsch. med. Wschr. 89:16 (1964)
16. DOIG, R.K., R. MOTTERAM, S. WEIDEN, I.J. WOOD:
zitiert nach MERTEN, R.
Lancet 1:948 (1950)
17. MERTEN, R.: Untersuchungen über das Magenkathepsin.
Gastroenterologia 76:255-275 (1950/51)
18. VARRÓ, V.: Die moderne Konzeption der Achlorhydrie. Beschwerden des Achlorhydrikers und Fragen der Therapie.
Z. ges. inn. Med. 14:190-195 (1959)
19. OPLER, R.: Zitiert nach VARRÓ
Dtsch. med. Wschr. 1:511 (1896)

20. HETÉNYI, G. Innere Medizin, Tankönyvkiadó Budapest (1951)
21. SCROSSA, K., V. VARRÓ, V. HETÉNYI: Das Sterkogramm bei chronischen Durchfallserkrankungen unter besonderer Berücksichtigung der allergischen Diarrhoe.
Dtsch. med. Wschr. 80:246-249 (1955)
22. SWYNNERTON, B.F., N.C. TANNER: Achlorhydric patients with dyspepsia.
Brit. med. J. 1:546-552 (1954)
23. RAPPAPORT, E.M.: Associated symptoms and response to hydrochloric acid.
New Engl. J. Med. 252:802 (1955)
24. SCHINDLER, R.: Die klinische Diagnose der Gastritis chronica.
Münch. med. Wschr. 73:482 (1926)
25. HURST, A.F.: Achlorhydria: its relation to pernicious anemia and other diseases.
Lancet 111:1 (1923)
26. KABELITZ, H.-J.: Klinik der erworbenen Toxosplasmose.
Beitr. prakt. Med. 40/1962
27. WOLFF, H., R. THIELEMANN: Polyneuritis diabetica und Achylie.
Ärtzl. Wschr. 8:429-432 (1953)
28. VARGHA, M., V. VARRÓ: Moderne Betrachtung zur Achlorhydrie.
Nervenarzt 29:12 (1958)
29. SCHUNK, J., G. SCHMITT: Tagesschwankungen der Magenacidität.
Dtsch. med. Wschr. 80:347-349 (1955)

30. HARTUNG, S.F., O. STEINBROCKER: Gastric acidity in chronic arthritis.
Ann. intern. Med. 9:252-257 (1935)
31. BOCKUS, H.L. Gastroenterology 1:831, p.303 (1943)
32. FOX, H.J., W.B. CASTLE: Observations on ethiologic relationship of achylia gastrica to pernicious anemia.
Amer. J. med. Sci. 203:18-28 (1942)
33. KRENTZ, K., R. MERTEN: Magensekretion und bioptisches Schleimhautbild bei der "wahren histaminrefraktären Anazidität".
Med. Welt 18:695 (1961)
34. HEINKEL, K.: Zitiert nach HEINKEL, K., W. GROMOTKA und R. FAHSOLD
Bibl. gastroent. (Basel) 5:101 (1962)
35. HENNING, N., K. HEINKEL, K. ELSTER: Untersuchungen über die Gastritis atrophicans.
Dtsch. med. Wschr. 80:293 (1955)
36. LINDNER, H.: Diagnostik, Begutachtung und Therapie der Gastritis.
Med. Welt 3:160 (1961)
37. MORLOCK, C.G., H.V. RATKE: Gastric ulcer in the presence of histamine achlorhydria.
Gastroenterology 13:241 (1941)
38. HEFFERNON, E.W., E.V. KIEFER, M.L. TRACEY: Benign gastric ulcers occuring in the presence of achlorhydria.
New Engl. J. Med. 241:604 (1949)
39. PALMER, W.C., P.B. NUTTER: Zitiert nach MORLOCK und RATKE
Arch. intern. Med. 65:499 (1940)
40. SCHIFF, L.: Zitiert nach MORLOCK und RATKE
Arch. intern. Med. 61:774 (1938)

41. BODECHTEL: Differentialdiagnose neurologischer Krankheitsbilder. S. 532 (1958)
42. JANKOFF, J.: Betrachtungen über die funikuläre Myelose, insbesondere bei Achylia gastrica, ohne Addison-Biermersche Anämie.
Psychiat. Neurol. med. Psychol. (Leipzig) S. 130-134 (1961)
43. GEHRMANN, G.: Histaminrefraktäre Anacidität und Perniciosa
Med. Welt 3:160 (1961)
44. BADENOCH, J., F.H. KEMP, W.C.D. RICHARDA: The radiological diagnosis of gastric atrophy.
Gastroenterologia 85:216-223 (1956)
45. JOSKE, R.A., E.S. FINCK, I.J. WOOD: Zit. n. LAWS
Quart. J. Med. 24:269 (1955)
46. SCHINZ, H.R., W.E. BAENSCH, E. FRIEDL, E. UEHLINGER:
Zit. n. LAWS
Lehrbuch der Röntgendiagnostik Bd. 4, S. 3388
47. LAWS, J.W., R.G. PITMAN: Malabsorption syndromes: A Symposium IV. The radiological features of pernicious anemia.
Brit. J. Radiol. 33:229-237 (1960)
48. SCOBIE, B.A.: Radiological appearances in achlorhydria.
Gut (London) 6:137-139 (1964)
49. LENGGENHAGER, K.: On an explanation of "reflex" anacidity in carcinoma of the stomach.
Munch. med. Wschr. 102:781 (1960)
50. RIGLER, L.G., H.S. KAPLAN: Pernicious anemia and tumors of stomach.
J. nat. Cancer Inst. 7:327-332 (1947)

51. NORMAN, Z., E. GRABLE, A. LEY, L. NORMAN: Occurrence of gastric cancer among patients with pernicious anemia at the Boston City Hospital.
New Engl. J. Med. 252:1003-1010 (1955)
52. NORCROSS, J.W., S.E. MONROE, B.G. GRIFFIN: Development of gastric carcinoma in pernicious anemia.
Ann. intern. Med. 37:338-343 (1952)
53. KAY, A.W.: Effect of large doses of histamine on gastric secretion of HCl.
Brit. med. J. 77-80 (1953)

Lebenslauf

Am 23.2.1941 wurde ich als erstes Kind des Gastwirts Karl Nögel und seiner Ehefrau Maria, geb. Schramm in Forchheim geboren.

Vom 1. September 1947 bis zum 31. Juli 1953 besuchte ich die Volksschule in Poxdorf. Danach absolvierte ich die Oberrealschule in Forchheim; an dieser Anstalt legte ich am 18. Juli 1962 die Reifeprüfung ab.

Mein vorklinisches Studium, vom Wintersemester 1962/63 bis zum Sommersemester 1965, verbrachte ich an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg.

Am 18. Oktober 1965 bestand ich die ärztliche Vorprüfung.

Im ersten klinischen Semester studierte ich in Würzburg; im zweiten an der Universität Wien. Die restlichen vier klinischen Semester war ich in Erlangen immatrikuliert.

Am 31. Januar 1969 bestand ich die ärztliche Prüfung.

Seit dem 14.11.1966 bin ich verheiratet.

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hogl, 8520 Erlangen Hauptstr. 109, (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990
